

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-316053

(43) 公開日 平成9年(1997)12月9日

(51) Int.Cl.⁶

C 0 7 D 209/30

識別記号

庁内整理番号

F I

C 0 7 D 209/30

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平8-129447

(22) 出願日 平成8年(1996)5月24日

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 下村 直之

茨城県牛久市さくら台 3-32-6

(72) 発明者 生田 博憲

茨城県牛久市栄町 2-35-12

(72) 発明者 赤松 啓史

茨城県つくば市天久保 2-23-5-201

(72) 発明者 大和 隆志

茨城県つくば市谷田部 1144-303

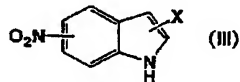
(54) 【発明の名称】 スルホンアミド誘導体の製造法および中間体

(57) 【要約】

【課題】 医薬として優れた作用を有するスルホンアミド誘導体(II)の、工業的に優れた新規製造方法および新規製造中間体を提供する。

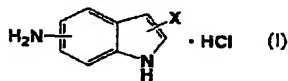
【解決手段】 下記一般式で表されるニトロ化合物(II)

【化1】



(式中、Xはハロゲン原子を意味する。)を鉄および塩化アンモニウムと反応させて下記一般式で表されるアミン塩酸塩(I)

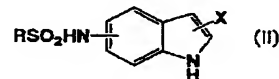
【化2】



(式中、Xは前記と同様の意味を有する。)とし、次いで一般式RSO₂C Iで表される塩化スルホニル誘導体(Rは置換されていてもよい芳香環または置換されてい

てもよい複素環を意味する。)を反応させることを特徴とする下記一般式で表されるスルホンアミド誘導体(II)の製造法。

【化3】



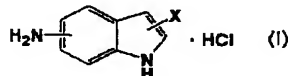
(式中、RおよびXは前記と同様の意味を有する。)

FP0X-0275-00wd -XX
'04.11.14
SEARCH REPORT

【特許請求の範囲】

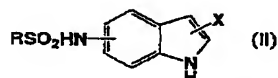
【請求項 1】 下記一般式で表されるアミン塩酸塩 (I)

【化 1】



(式中、Xはハロゲン原子を意味する)と一般式 $\text{R SO}_2\text{C I}$ で表される塩化スルホニル誘導体 (Rは置換されていてもよい芳香環または置換されていてもよい複素環を意味する。)を反応させることを特徴とする下記一般式で表されるスルホンアミド誘導体 (II) の製造法。

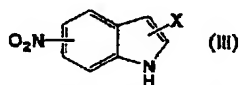
【化 2】



(式中、RおよびXは前記と同様の意味を有する。)

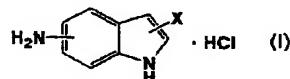
【請求項 2】 下記一般式で表されるニトロ化合物 (I)

【化 3】



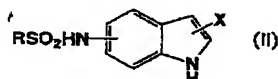
(式中、Xは前記と同様の意味を有する。)を鉄および塩化アンモニウムと反応させて下記一般式で表されるアミン塩酸塩 (I)

【化 4】



(式中、Xは前記と同様の意味を有する。)とし、次いで一般式 $\text{R SO}_2\text{C I}$ で表される塩化スルホニル誘導体 (Rは前記と同様の意味を有する。)を反応させることを特徴とする下記一般式で表されるスルホンアミド誘導体 (II) の製造法。

【化 5】



(式中、RおよびXは前記と同様の意味を有する。)

【請求項 3】 ニトロ化合物 (I) を鉄および塩化アンモニウムと反応させる工程において、溶媒として低級アルコールと水の混合物を用いる請求項 2 記載のスルホンアミド誘導体 (II) の製造法。

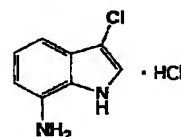
【請求項 4】 ニトロ化合物 (I) を鉄および塩化アンモニウムと反応させる工程において、反応温度が $30 \sim 90^\circ\text{C}$ である請求項 2 または 3 記載のスルホンアミド誘導体 (II) の製造法。

【請求項 5】 Rがスルファモイルフェニル基であり、Xが塩素原子である請求項 1 記載のスルホンアミド誘導体 (II) の製造法。

【請求項 6】 Rがスルファモイルフェニル基であり、Xが塩素原子である請求項 2 ないし 4 記載のスルホンアミド誘導体 (II) の製造法。

【請求項 7】 下記化学式で表される 7-アミノ-3-クロロインドール塩酸塩。

【化 6】



【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、特開平 7-165708 号公報あるいは特願平 7-37456 号等に関示された、医薬として優れた作用を有するスルホンアミド誘導体 (II) の、工業的に優れた新規製造方法に関する。

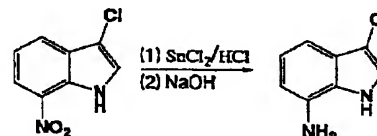
【0002】

【従来技術】スルホンアミド誘導体 (II) 製造にあたり必要な合成中間体の製造法として、例えば、特開平 7-165708 号公報の製造例 10 には、3-クロロ-7-ニトロインドールを塩化第一錫および塩酸と反応させて、7-アミノ-3-クロロインドールを製造する方法が記載されている。

【従来法 (1)】

【0003】

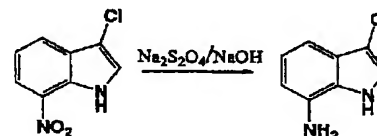
【化 7】



【0004】また同中間体の製法として、特願平 7-37456 号の製造例 1 には、水酸化ナトリウムの存在下に 3-クロロ-7-ニトロインドールとヒドロサルファイトナトリウムを反応させて、7-アミノ-3-クロロインドールを製造する方法が記載されている。【従来法 (2)】

【0005】

【化 8】

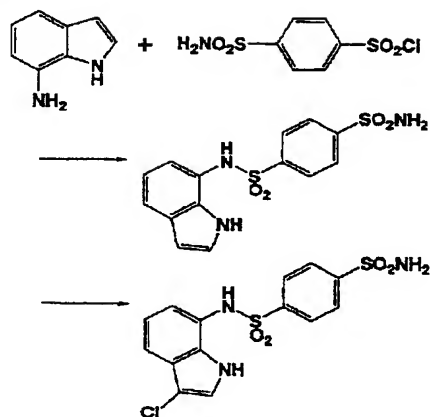


【0006】次に、スルホンアミド誘導体 (II) の従来製造法として、特開平 7-165708 号公報の実施例 19 には、7-アミノインドールと 4-クロロスルホニルベンゼンスルホンアミドを反応させて N-(7-インドリル)-1,4-ベンゼンジスルホンアミドとし、次いで N-クロロコハク酸イミドと反応させて、N-(3-クロロ-7-インドリル)-1,4-ベンゼンジスルホンアミドを製造する方法が記載されている。

〔従来法(3)〕

【0007】

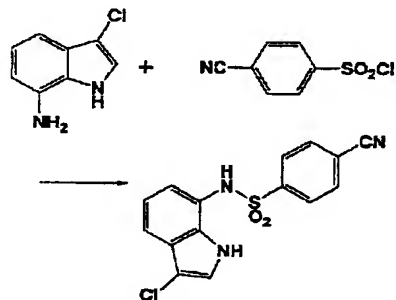
〔化9〕



【0008】さらに、特願平7-37456号の製造例4には、7-アミノ-3-クロロインドールと4-シアノベンゼンスルホンクロリドを反応させて、N-(3-クロロ-7-インドリル)-4-シアノベンゼンスルホンアミドを製造する方法が記載されている。〔従来法(4)〕

【0009】

〔化10〕



【0010】

〔本発明が解決しようとする問題点〕しかし、上記従来法(1)あるいは同(2)に記載された、3-クロロ-7-ニトロインドールを還元して、7-アミノ-3-クロロインドールを製造する方法は収率が低く(従来法(1):67%、同(2):77%)、工業的製法としては不十分であった。また生成した7-アミノ-3-クロロインドールは不安定であり、極めて酸化されやすい問題点があった。

【0011】次に、上記従来法(3)に記載された、N-(3-クロロ-7-インドリル)-1,4-ベンゼンジスルホンアミドを製造する方法においても、やはりトータル収率が45.3%と低く、工業的製法として十分なものではなかった。また、従来法(3)においては最終工程において塩素化を行うが、その際に置換位置選択性が低く過剰反応が起こりやすく、N-クロロ体、インドール骨格の他位置への多付加体などの副生成物が生じ、精製が困難となる欠点もあった。

【0012】さらに、上記従来法(4)に記載された、N-(3-クロロ-7-インドリル)-4-シアノベンゼンスルホンアミドを製造する方法においても収率が77.2%であり、工業的製法としてと必ずしも満足できるものではなかった。

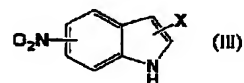
【0013】このように、医薬として優れた作用を有するスルホンアミド誘導体(II)の、工業的に優れた製造方法は、まだ確立されていないのが現状であり、新たな優れた方法が求められていた。

【0014】

〔課題を解決するための手段〕本発明者らは、上記問題点の改善を目指して鋭意研究を進めてきた。その結果、ニトロ化合物(III)を鉄および塩化アンモニウムと反応させてアミン塩酸塩(I)とし、次いで塩化スルホニル誘導体と反応させることにより、目的とするスルホンアミド誘導体(II)が収率・純度よく製造することを見出し本発明を完成するに至った。具体的には、下記一般式で表されるニトロ化合物(III)

【0015】

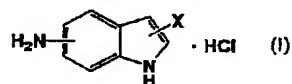
〔化11〕



【0016】(式中、Xはハロゲン原子を意味する。)を鉄および塩化アンモニウムと反応させて下記一般式で表されるアミン塩酸塩(I)

【0017】

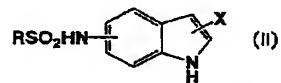
〔化12〕



【0018】(式中、Xは前記と同様の意味を有する。)とし、次いで一般式 RSO_2Cl で表される塩化スルホニル誘導体(Rは置換されていてもよい芳香環または置換されていてもよい複素環を意味する。)を反応させる下記一般式で表されるスルホンアミド誘導体(II)の製造法に関する。

【0019】

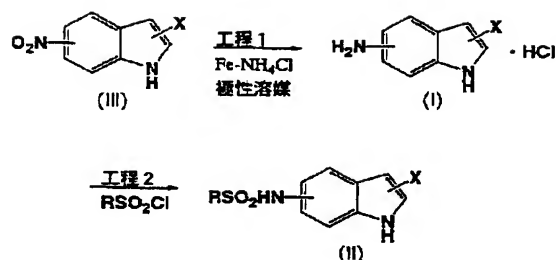
〔化13〕



【0020】(式中、RおよびXは前記と同様の意味を有する。)本製造法をまとめて工程図で示すと、以下の通りである。

【0021】

〔化14〕



【0022】ここで、各一般式中におけるXはハロゲン原子を意味し、より具体的には塩素原子、臭素原子、フッ素原子またはヨウ素原子を挙げることができるが、中でも塩素原子または臭素原子がより好ましく、塩素原子がさらに好ましい。また同じくRは、置換されていてもよい芳香環または置換されていてもよい複素環を意味する。芳香環としてより具体的には、例えばフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、アンスラニル基などを挙げることができ、中でもフェニル基がより好ましいが限定されない。複素環としてより具体的には、例えばピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、インドリル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサニル基、キナゾリニル基、フラニル基、ピラニル基、チエニル基などを挙げることができ、中でもピリジル基、キノリル基、フラニル基、チエニル基がより好ましいが限定されない。

【0023】なお、芳香環または複素環は置換されていてもよく、置換基として具体的には、例えばスルファモイル基、カルバモイル基、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、チオ低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基などを挙げることができ、スルファモイル基がより好ましいが限定されない。

【0024】ニトロ化合物(III)として、さらに具体的には、例えば以下の化合物を挙げることができるが、これらに限定されない。

- (1) 7-ニトロ-3-クロロインドール
- (2) 6-ニトロ-3-クロロインドール
- (3) 5-ニトロ-3-クロロインドール
- (4) 4-ニトロ-3-クロロインドール
- (5) 7-ニトロ-2-クロロインドール
- (6) 6-ニトロ-2-クロロインドール
- (7) 5-ニトロ-2-クロロインドール
- (8) 4-ニトロ-2-クロロインドール

【0025】アミン塩酸塩(I)として、さらに具体的には、例えば以下の化合物を挙げることができるが、これらに限定されない。

- (1) 7-アミノ-3-クロロインドール塩酸塩
- (2) 6-アミノ-3-クロロインドール塩酸塩

- (3) 5-アミノ-3-クロロインドール塩酸塩
- (4) 4-アミノ-3-クロロインドール塩酸塩
- (5) 7-アミノ-2-クロロインドール塩酸塩
- (6) 6-アミノ-2-クロロインドール塩酸塩
- (7) 5-アミノ-2-クロロインドール塩酸塩
- (8) 4-アミノ-2-クロロインドール塩酸塩

【0026】スルホンアミド誘導体(II)として、さらに具体的には、例えば以下の化合物を挙げることができるが、これらに限定されない。

- (1) N-(3-クロロ-7-インドリル)-1,4-ベンゼンジスルホンアミド
- (2) N-(3-クロロ-7-インドリル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド
- (3) N-(3-クロロ-7-インドリル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド
- (4) N-(3-クロロ-7-インドリル)-4-アミノベンゼンスルホンアミド
- (5) N-(3-クロロ-7-インドリル)-4-(メタンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド
- (6) 3-クロロ-N-(3-クロロ-7-インドリル)ベンゼンスルホンアミド
- (7) 4-カルバモイル-N-(3-クロロ-7-インドリル)ベンゼンスルホンアミド
- (8) N-(3-クロロ-7-インドリル)-4-(メトキシカルボニルアミノ)ベンゼンスルホンアミド
- (9) N-(3-クロロ-7-インドリル)-4-(N-メトキシスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド
- (10) N-(3-クロロ-7-インドリル)-4-(ジメチルアミノスルホニルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

【0027】次いで本発明にかかる各工程を詳細に説明する。(前記[化14]参照)

(1) 工程1

ニトロ化合物(III)を鉄および塩化アンモニウムと反応させてアミン塩酸塩(I)を製造する工程であり、具体的にはニトロ基をアミノ基に還元する工程である。一般的にニトロ基をアミノ基に還元する方法は数多くあるが、本発明にかかるニトロ化合物(III)のように分子内にハロゲン原子を有する場合、ハロゲン原子も還元されて脱ハロゲン化反応が同時に進行する問題点があった。例えば、特開平7-165708号公報の製造例10に記載されている、白金-炭素触媒を用いた還元法では、脱塩素体が主に生成し、目的物が十分に得られない。しかし、本発明方法では、脱ハロゲン化は全く起こらず、ニトロ基のみ選択的に還元することができる。本工程は、通常はシンセティック・コミュニケーションズ(Synthetic Communications), 22(22), 3189-3195, 1992. に記載された方法に従って実施することができるが、本発明におけるより好ましい反応条件を示せば以下の通りである。

【0028】溶媒は水または極性溶媒が好ましく、2種以上の混合溶媒を用いることもできる。極性溶媒として

具体的には、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、3-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール等の低級アルコール類、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドなどの水と混和する溶媒等を挙げることができるが、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノールがより好ましく、2-プロパノールがさらに好ましい。最も好ましいのは、水と2-プロパノールの混合溶媒である。なお、溶媒の使用量は限定されず、通常はニトロ化合物(III)に対し1~100倍重量を用いる。

【0029】鉄は比表面積の多い形態のものが好ましく、具体的には鉄粉を挙げることができる。鉄粉の使用量も限定されないが、通常はニトロ化合物(III)に対し1~100倍重量を用いる。

【0030】塩化アンモニウムは粉末を直接添加してもよいが、通常は水溶液として加える。塩化アンモニウムの使用量も限定されず、通常はニトロ化合物(III)に対し0.01~100当量を用いるが、好ましくは0.1~10当量である。

【0031】反応条件も限定されないが、通常はニトロ化合物(III)と溶媒を混合し、ここに塩化アンモニウムの水溶液を加えて攪拌を続ける。この際、反応温度も限定されず、0℃~溶媒還流温度において実施することができるが、30~90℃がより好ましい。なお、50℃で実施した場合、約2時間程度で反応が終了する。なお、本工程は窒素、アルゴン等の不活性ガス存在下に行うことにより、さらに高純度・無着色の目的物を得ることができる。

【0032】反応終了後には反応液を塩基性とし、溶媒で抽出し、さらに塩化水素/酢酸エチルあるいは塩化水素ガス吹き込み等で処理して、目的とするアミン塩酸塩(I)を得ることができる。また生成物は、再結晶等によりさらに精製することもできる。

【0033】(2) 工程2

本工程は、アミン塩酸塩(I)と塩化スルホン誘導体を反応させてスルホンアミド誘導体(II)を製造する工程である。本工程は通常のスルホンアミド化の常法に従って、実施することができるが、好ましくは、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、炭酸カリウム等の脱塩酸剤存在下に行う。

【0034】また本発明においては、工程1を実施してアミン塩酸塩(I)を単離した後、工程2を実施してもよいし、アミン塩酸塩(I)を単離せずに工程1・2を連続反応として行うこともできる。

【0035】ここで、本発明における合成中間体である7-アミノ-3-クロロインドール塩酸塩は新規化合物である。一方、従来知られていた7-アミノ-3-クロロインドールの遊離体は酸化的に極めて不安定であり、従来法においては、遊離体として単離した後、次いでスルホンア

ミド化を行っていたが、合成中間体として保存できず、製造中の取り扱いに細心の注意を要し、スルホンアミド化後の精製も非常に困難であるなど、多くの問題点を有していた。しかし、塩酸塩にすることにより、安定性が飛躍的に向上し、上記問題点がすべて解決されるだけでなく、続くスルホンアミド化工程においては、遊離体に戻さず塩酸塩のまま利用することができ、工業的に極めて大きな有用性を有している。このように、新規化合物である7-アミノ-3-クロロインドール塩酸塩は、従来知られていた遊離体に対し、非常に重要な価値を持つ化合物である。

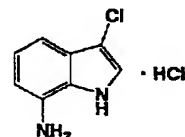
【0036】続いて本発明を具体的に説明するため、以下に実施例および比較例を掲げるが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

【実施例】

実施例1 7-アミノ-3-クロロインドール塩酸塩の合成

【0037】

【化15】



【0038】3-クロロ-7-ニトロインドール 9.83gと2-プロパノール(300ml)の混合物に、窒素雰囲気下、鉄粉 11.17g、塩化アンモニウム 21.4gの水(300ml)溶液を加え、60℃の油浴中に2時間加熱攪拌した。反応液を濾過し、残渣をエタノール(300ml)で洗い込み、濾液を約半量まで減圧濃縮した。ここに水(100ml)、ジエチルエーテル(400ml)と1N-水酸化ナトリウム水溶液(200ml)を加えて分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300ml)、水(300ml)、飽和食塩水(300ml)で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、約半量まで濃縮した。ここに4N-塩化水素/酢酸エチル溶液(50ml)を加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテル(300ml)で洗い、真空乾燥して標題化合物 9.64gを得た。(収率；95%、純度；99.8%)

【0039】 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 11.73 (1H, s), 11.50-7.70 (3H, br), 7.67 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.45-7.40 (1H, m), 7.17-7.12 (2H, m).

FAB-MS ; $m/z=167$ (MH^+).

【0040】比較例1 7-アミノ-3-クロロインドールの合成

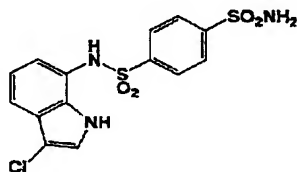
特願平7-37456号の製造例1に従って、1N-水酸化ナトリウムの存在下に3-クロロ-7-ニトロインドールとハイドロサルファイトナトリウムで還元し、7-アミノ-3-クロロインドールを得た。(収率；77%、純度；86%)

【0041】同様に0.25N-水酸化ナトリウムを用いて7-アミノ-3-クロロインドールを得た。(収率；42%、純度；98.7%)

【0042】実施例2 N-(3-クロロ-7-インドリル)-1,4-ベンゼンジスルホンアミドの合成

【0043】

【化16】



【0044】7-アミノ-3-クロロインドール塩酸塩 2.18gとテトラヒドロフラン(36ml)の混合物に、氷冷下、ピリジン(2.6ml)、4-クロロスルホニルベンゼンスルホンアミド 2.80gを順次加え、1.5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル(350ml)、0.5N-塩酸(300ml)を加えて分液し、有機層を飽和食塩水(200ml)で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(250ml)、飽和食塩水(200ml)で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(350ml)に溶解し、活性炭 2gを加えて80℃の油浴中で30分間脱色した。活性炭を濾去した後、減圧濃縮して標題化合物 4.09gを得た。(収率：98.7%)

【0045】実施例3 N-(3-クロロ-7-インドリル)-1,4-ベンゼンジスルホンアミドの合成

3-クロロ-7-ニトロインドール 590mgと2-プロパノール(10ml)の混合物に、窒素雰囲気下、鉄粉 503mg、塩化アンモニウム 32mgの水(2ml)溶液を加え、60℃の油浴にて2時間加熱撹拌した。反応液を氷冷し、受器に1N-塩酸(3ml)を入れておき、活性炭 590mgを敷いたセライトを通して濾過し、残渣を酢酸エチル(15ml)で洗い込んだ。この濾液を氷冷し、ピリジン(0.97ml)、4-クロロスルホニルベンゼンスルホンアミド 767mgの酢酸エチル(5ml)溶

液を順次加え、そのまま3時間撹拌した。反応液を1N-塩酸(10ml)で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)で2回、飽和食塩水(10ml)で1回順次洗い、活性炭、無水硫酸マグネシウムで脱色、乾燥した後溶媒を留去し、白色の標題化合物 1.0gを得た。(収率：86.3%)

【0046】実施例4 N-(3-クロロ-7-インドリル)-1,4-ベンゼンジスルホンアミドの合成

3-クロロ-7-ニトロインドール 100g、2-プロパノール(1.2L)の混合物に、窒素雰囲気下、塩化アンモニウム 5.44gの水(300ml)溶液を加え、60℃の水浴で加熱した後、鉄粉 28.4gを40分間隔で3回加え、それぞれ2-プロパノール(100ml)で洗い込んだ。1時間加熱撹拌した後、反応液を氷冷し、受器に1N-塩酸(510ml)を入れておき、活性炭 50gを敷いたセライトを通して濾過し、2-プロパノール(100ml)と酢酸エチル(1L)で洗い込んだ。この濾液を氷冷し、ピリジン(165ml)、4-クロロスルホニルベンゼンスルホンアミド 143.1gの酢酸エチル(700ml)溶液を加え、そのまま19時間撹拌した。反応液を1N-塩酸(1.5L)で2回、水(200ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1.5L)、飽和食塩水(200ml)で順次洗い、活性炭 30g、無水硫酸マグネシウム 100gで脱色、乾燥した後濾過し、酢酸エチル(500ml)で洗った。溶媒を一部留去して約1Lとした後、トルエン(2L)を加え、60℃で1時間加熱撹拌後、さらに酢酸エチルを留去し、析出した結晶を濾過、トルエン、ヘキサンで洗浄、減圧乾燥し、白色の標題化合物 184.1gを得た。(収率：93.8%、純度：99.2%)

上記の結晶にアセトン(1.1L)を加え、加熱溶解後、水(1.1L)をゆっくり加え、一晚室温で撹拌して析出した結晶を濾過し、(1:2)アセトン/水混合液(700ml)で洗った後減圧乾燥し、白色の標題化合物 157.0gを得た。(再結晶収率：85%、純度：99.8%)

(19) Japanese Patent Office (JP)

(11) Laid-Open Japanese Patent Application (Kokai) Number H09-316053

(12) Unexamined Patent Application Gazette (A)

5 (43) Laid-Open Publication (Kokai) Date: Dec. 09.1997

(51) Int. Cl.⁶ Identification code JPO file number FI
Technology Designation Sections

C07D209/30

C07D209/30

Request for examination: Not requested

10 Number of claims: 7 OL

(Total 6 pages)

(21) Application number: H8-129447

(22) Date of filing: May 24, 1996

(71) Applicant: 000000217 EISAI CO., LTD.

15 6-10 Koishikawa 4-Chome Bunkyo-Ku, Tokyo

(72) Inventor: SHIMOMURA Naoyuki

3-32-6 Sakuradai, Ushiku-shi, Ibaraki-ken

(72) Inventor: IKUTA Hironori

2-35-12 Sakae-cho, Ushiku-shi, Ibaraki-ken

20 (72) Inventor: AKAMATSU Hiroshi

2-23-5-201 Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken

(72) Inventor: YAMATO Takashi

1144-303 Yatabe, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken

25 [Title of the invention] Manufacturing method and intermediate
for sulfonamide derivatives.

[Abstract]

[Problem] To provide an industrially superior novel method for manufacturing a sulfonamide derivative (II) having excellent activity as a pharmaceutical agent, and a novel intermediate thereof.

5 [Solution] A method for manufacturing a sulfonamide derivative (II) represented by formula (II)

[II]

(wherein X is a halogen atom and R is an optionally substituted aromatic ring or an optionally substituted heterocyclic ring),

10 characterized by reacting a nitro compound (III) represented by formula (III)

[III]

(wherein X is as defined above)

15 with iron and ammonium chloride to yield an amine hydrochloride (I) represented by formula (I)

[I]

(wherein X is as defined above), followed by reaction of the amine hydrochloride (I) with a sulfonyl chloride derivative represented by formula RSO_2Cl (wherein R is as defined above).

20 [Claims]

[Claim 1] A method for manufacturing a sulfonamide derivative (II) represented by formula (II)

[II]

25 (wherein X is a halogen atom and R is an optionally substituted aromatic ring or an optionally substituted heterocyclic ring),

characterized by reacting an amine hydrochloride (I)
represented by formula (I)

[I]

(wherein X is as defined above), with a sulfonyl chloride
derivative represented by formula RSO_2Cl (wherein R is as defined
above).

[Claim 2] A method for manufacturing a sulfonamide derivative
(II) represented by formula (II)

[II]

(wherein X and R are as defined aboveⁱ)
characterized by reacting a nitro compound (III) represented by
formula (III)

[III]

(wherein X is as defined above)
with iron and ammonium chloride to yield an amine
hydrochloride (I) represented by formula (I)

[I]

(wherein X is as defined above), followed by reaction of the
amine hydrochloride (I) with a sulfonyl chloride derivative
represented by formula RSO_2Cl (wherein R is as defined above).

[Claim 3] The method for manufacturing a sulfonamide
derivative (II) according to claim 2, wherein a solvent used in a step
of reacting the nitro compound (III) with iron and ammonium chloride
is a mixture of water and a lower alcohol.

[Claim 4] The method for manufacturing a sulfonamide
derivative (II) according to claim 2 or 3, wherein the temperature of

the reaction ranges from 30 to 90°C in a step of reacting the nitro compound (III) with iron and ammonium chloride.

[Claim 5] The method for manufacturing a sulfonamide derivative (II) according to claim 1, wherein R is a sulfamoylphenyl group and X is a chlorine atom.

[Claim 6] The method for manufacturing a sulfonamide derivative (II) according to claims 2 to 4, wherein R is a sulfamoylphenyl group and X is a chlorine atom.

[Claim 7] A compound 7-amino-3-chloroindole hydrochloride represented by the formula below-

[Formula 6]

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application]

The present invention relates to an industrially superior novel method for manufacturing the sulfonamide derivative (II), which has excellent activity as a pharmaceutical agent, disclosed in Japanese Patent Application Laid-open No. H07-165708 and Japanese Patent Application No. H07-37456.

[0002]

[Background Art]

As a method for preparing synthesis intermediates that are necessary in the manufacture of sulfonamide derivatives (II), Japanese Patent Application Laid-open No. H07-165708 discloses for instance, in Manufacturing example 10, a method for manufacturing 7-amino-

3-chloroindole by reacting 3-chloro-7-nitroindole with stannous chloride and hydrochloric acid.

[Conventional method (1)]

[0003]

[Formula 7]

[0004] As a method for manufacturing the same intermediate, Japanese Patent Application No. H07-37456 discloses in Manufacturing example 1 a method for manufacturing 7-amino-3-chloroindole by reacting 3-chloro-7-nitroindole with sodium hydrosulfite in the presence of sodium hydroxide.

[Conventional method (2)]

[0005]

[Formula 8]

[0006] Next, as a conventional method for manufacturing a sulfonamide derivative (II), Japanese Patent Application Laid-open No. H07-165708 discloses in Example 19 a method for manufacturing N-(3-chloro-7-indolyl)-1,4-benzenedisulfonamide by reacting 7-aminoindole and 4-chlorosulfonyl benzenesulfonamide to yield N-(7-indolyl)-1,4-benzenedisulfonamide, which is then made to react with N-chlorosuccinimide.

[Conventional method (3)]

[0007]

[Formula 9]

[0008] Also, Japanese Patent Application No. H07-37456 discloses in Manufacturing example 4 a method for preparing N-(3-

chloro-7-indolyl)-4-cyanobenzenesulfonamide by reacting 7-amino-3-chloroindole with 4-cyanobenzenesulfonyl chloride.

[Conventional method (4)]

[0009]

[Formula 10]

[0010]

[Problem to be Solved by the Invention]

However, the yields in the above-described conventional methods (1) and (2), wherein 3-chloro-7-nitroindole is reduced to yield 7-amino-3-chloroindole, are low (Conventional method (1): 67%, (2): Conventional method (2) : 77%), which is insufficient for an industrial method. Moreover, the 7-amino-3-chloroindole produced is problematic in that it is unstable, being extremely prone to undergo oxidation.

[0011] The total yield in the above-described conventional method (3) for manufacturing N-(3-chloro-7-indolyl)-1,4-benzenedisulfonamide, at 45.3%, is also low, and insufficient for an industrial manufacturing method. Moreover, the last step in Conventional method (3) entails a drawback in that the chlorination carried out therein has low substituent regioselectivity and is prone to result in excess reaction, with byproducts such as N-chloro species and multiple adducts in other positions of the indole backbone that are difficult to purify.

[0012] Also, the yield in the above-described conventional method (4) for manufacturing N-(3-chloro-7-indolyl)-4-

cyanobenzenesulfonamide, at 77.2%, is not necessarily satisfactory from an industrial viewpoint.

[0013] Thus, no industrially superior methods have been described thus far for manufacturing the sulfonamide derivative (II) having excellent action as a pharmaceutical agent; hence, there is a need for novel, better methods.

[0014] [Means for solving the problem]

The present inventors carried out diligent research in order to improve the above problems. As a result, they perfected the present invention upon finding that the target sulfonamide derivative (II) can be manufactured with good yields and purity by reacting a nitro compound (III) with iron and ammonium chloride to yield an amine hydrochloride (I), and by reacting then the amine hydrochloride (I) with a sulfonyl chloride derivative. Specifically, the present invention relates to a method for manufacturing a sulfonamide derivative (II), in which a nitro compound (III) represented by the formula below

[0015]

[Formula 11]

[0016] (wherein X is a halogen atom), is reacted with iron and ammonium chloride to yield an amine hydrochloride (I) represented by the formula below

[0017]

[Formula 12]

[0018] (wherein X is as defined above), followed by reaction of the amine hydrochloride (I) with a sulfonyl chloride derivative represented by formula RSO_2Cl (wherein R is an optionally

substituted aromatic ring or an optionally substituted heterocyclic ring), to yield a sulfonamide derivative (II) represented by the formula below

[0019]

[Formula 13]

[0020] (wherein R and X are as defined above)

The present manufacturing method can be summarized in the following process diagram.

[0021]

[Formula 14]

Step 1

Polar solvent

Step 2

[0022] In the formulae, X represents a halogen atom, more specifically, a chlorine atom, a bromine atom, a fluorine atom or an iodine atom, preferably a chlorine atom or a bromine atom, and yet more preferably a chlorine atom. R represents an optionally substituted aromatic ring or an optionally substituted heterocyclic ring. Specific examples of aromatic rings include, but are not limited to, phenyl groups, indenyl groups, naphthyl groups, azulenyl groups, anthranil groups, etc., preferably phenyl groups. Specific examples of heterocyclic rings include, but not limited to, pyridyl groups, pyrazyl groups, pyrimidyl groups, pyrrolyl groups, imidazolyl groups, pyrazolyl groups, indolyl groups, isoquinolyl groups, quinolyl groups, phthalazyl groups, naphthyridinyl groups, quinoxanyl groups, quinazolinyl groups, furanyl groups, pyranyl groups, thienyl groups,

etc., preferably pyridyl groups, quinolyl groups, furanyl groups and thienyl groups.

[0023] The aromatic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted; specific examples of substituents include herein, but are not limited to, sulfamoyl groups, carbamoyl groups, lower alkyl groups, cycloalkyl groups, halogenated lower alkyl groups, lower alkoxy groups, halogen atoms, cyano groups, nitro groups, thio- lower alkoxy groups, lower alkyl sulfonyl groups, amino groups optionally substituted with lower alkyl groups, acylamino groups, sulfonylamino groups, etc.; preferably sulfamoyl groups.

[0024] Specific examples of the nitro compound (III) include, but are not limited to, the following compounds:

- (1) 7-nitro-3-chloroindole
- (2) 6-nitro-3-chloroindole
- (3) 5-nitro-3-chloroindole
- (4) 4-nitro-3-chloroindole
- (5) 7-nitro-2-chloroindole
- (6) 6-nitro-2-chloroindole
- (7) 5-nitro-2-chloroindole
- (8) 4-nitro-2-chloroindole

[0025] Specific examples of the amine hydrochloride (I) include, but are not limited to, the following compounds:

- (1) 7-amino-3-chloroindole hydrochloride
- (2) 6-amino-3-chloroindole hydrochloride
- (3) 5-amino-3-chloroindole hydrochloride
- (4) 4-amino-3-chloroindole hydrochloride

(5) 7-amino-2-chloroindole hydrochloride

(6) 6-amino-2-chloroindole hydrochloride

(7) 5-amino-2-chloroindole hydrochloride

(8) 4-amino-2-chloroindole hydrochloride

5 [0026] Specific examples of the sulfonamide derivative (II) include, but are not limited to, the following compounds:

(1) N-(3-chloro-7-indolyl)-1,4-benzenedisulfonamide

(2) N-(3-chloro-7-indolyl)-4-cyanobenzenesulfonamide

(3) N-(3-chloro-7-indolyl)-4-nitrobenzenesulfonamide

10 (4) N-(3-chloro-7-indolyl)-4-aminobenzenesulfonamide

(5)N-(3-chloro-7-indolyl)-

4(methanesulfonamido)benzenesulfonamide

(6) 3-chloro-N-(3-chloro-7-indolyl)benzenesulfonamide

(7) 4-carbamoyl-N-(3-chloro-7-indolyl)benzenesulfonamide

15 (8)N-(3-chloro-7-indolyl)-4-(methoxy

carbonylamino)benzenesulfonamide

(9)N-(3-chloro-7-indolyl)-4-(N-

methoxysulfamoyl)benzenesulfonamide

(10)N-(3-chloro-7-indolyl)-4-

20 (dimethylaminosulfonylamino)benzenesulfonamide

[0027]

The various steps of the present invention are explained in detail next)

(refer to [Formula 14] above)

25 (1) Step 1

In this step an amine hydrochloride (I) is prepared by reacting a nitro compound (III) with iron and ammonium chloride, specifically, this step involves reducing the nitro group to an amino group. There are numerous ordinary methods for reducing nitro groups to amino groups; however, when halogen atoms are present in the molecule, as in the nitro compound (III) of the present invention, a problem arises in the form of a concurrent dehalogenation reaction taking place simultaneously through reduction also of the halogen atom. For instance, in Manufacturing example 10 of Japanese Patent Application Laid-open No. H07-165708 is described a reduction method using a platinum-carbon catalyst wherein not enough target compound is obtained because of predominant production of the dechlorinated species. In the present invention, by contrast, no dehalogenation occurs at all, which allows selectively reducing the nitro group alone. For this step can be used the procedure outlined in (Synthetic Communications), 22(22), 3189-3195, 1992, which in the present invention is carried out under more preferable reaction conditions, as set forth below.

[0028] The solvent used is preferably water or a polar solvent, or a mixture of two or more such solvents. Specific examples of polar solvents include, but are not limited to, mixtures of water with solvents such as methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 3-butanol, pentanol, hexanol or other lower alcohols, acetonitrile, tetrahydrofuran, dimethyl sulfoxide, etc., preferably, among the foregoing, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, and yet more preferably 2-propanol. The most preferred solvent is a

mixture of water and 2-propanol. The amount of solvent is not particularly restricted, and ranges ordinarily from 1 to 100 times the weight of the nitro compound (III).

[0029] Iron is preferably in a form having a large specific surface area, in particular, for instance, in the form of iron powder. The amount of iron powder is not particularly restricted, and ranges ordinarily from 1 to 100 times the weight of the nitro compound (III).

[0030] Ammonium chloride may be added directly as a powder, but is ordinarily added as an aqueous solution thereof. The amount of ammonium chloride used is not particularly restricted, and it usually ranges from 0.01 to 100 equivalents, relative to the nitro compound (III), preferably 0.1 to 10 equivalents.

[0031] The reaction conditions are not particularly restricted, and usually involve mixing the nitro compound (III) with the solvent, and then adding thereto, under stirring, an aqueous solution of ammonium chloride. The reaction temperature is not particularly limited and may range from 0 °C to the reflux temperature of the solvent, and more preferably from 30 to 90 °C. When the reaction is conducted at 50 °C, the reaction is over within about 2 hours. The target compound can be obtained with a higher purity and with a colorless appearance if this step is carried out in the presence of an inert gas such as nitrogen, argon or the like.

[0032] Once the reaction is over, the reaction solution is basified, is extracted with a solvent and is further treated with hydrogen chloride / ethyl acetate or injected hydrogen chloride gas,

etc. to yield the target amine hydrochloride (I). The product can be further purified through recrystallization, etc.

[0033] (2) Step 2

In this step the amine hydrochloride (I) and the sulfonyl chloride derivative are reacted to prepare the sulfonamide derivative (II). This step can be carried out using ordinary sulfonamidation methods, though preferably in the presence of a dehydrochlorinating agent such as pyridine, triethylamine, dimethylaniline, potassium carbonate or the like.

[0034] In the present invention, also, it is possible to carry out Step 2 after isolating the amine hydrochloride (I) of Step 1, or to link the reactions of Steps 1 /2 without isolating the amine hydrochloride(1).

[0035] 7-amino-3-chloroindole hydrochloride, the synthesis intermediate in the present invention, is a novel compound. As is well known, the free form of 7-amino-3-chloroindole is extremely unstable towards oxidation; thus, conventional methods are highly problematic in that, although sulfonamidation is carried out after isolation of the free form of 7-amino-3-chloroindole hydrochloride, the resulting sulfonamide cannot be preserved as a synthesis intermediate, and requires the utmost handling precautions during manufacture, while purification after sulfonamidation is extremely difficult. Using a hydrochloride form, however, affords a dramatic increase in stability, thereby solving the above problems; in addition, the hydrochloride can be used as is in the subsequent sulfonamidation step, without reverting to the free form, which is highly useful from an industrial

viewpoint. The novel compound 7-amino-3-chloroindole hydrochloride is therefore a highly valuable compound as compared with the conventional free form.

[0036] The invention is explained in detail next by way of examples and comparative examples, though it is in no way meant to be limited to or by them.

[Example]

Example 1

Synthesis of 7-amino-3-chloroindole hydrochloride

[0037]

[Formula 15]

To a mixture of 9.83 g of 3-chloro-7-nitroindole and 2-propanol (300 ml) were added, in a nitrogen atmosphere, 11.17 g of iron powder and a solution of water (300 ml) and 21.4 g of ammonium chloride, then the mixture was heated for 2 hours under stirring in an oil bath at 60 °C. The reaction solution was filtered, the residue was washed with ethanol (300 ml), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to about half the volume. To the concentrate were added, for liquid separation, water (100 ml), diethyl ether (400 ml) and an 1N aqueous solution (200 ml) of sodium hydroxide; the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (300 ml), water (300 ml), saturated brine (300 ml), in this order, was desiccated with anhydrous magnesium sulfate, and was then concentrated to about half the volume. To the latter concentrate was added a 4N-hydrogen chloride / ethyl-acetate solution (50 ml); the precipitated crystals were filtered off, were washed with

diethyl ether (300 ml) and were vacuum dried to yield 9.64 g of the target compound.

(Yield: 95%, purity: 99.8%).

[0039]

1H-NMR(500MHz,DMSO-d₆); δ (ppm) 11.73(1H,s), 11.50-7.70(3H,br), 7.67(1H,d,J=2.7Hz), 7.45-7.40(1H,m),7.17-7.12(2H,m).
FAB-MS; m/z=167 (MH⁺).

[0040]

Comparative example 1

Synthesis of 7-amino-3-chloroindole

Following the method of Manufacturing example 1 of Japanese Patent Application No. HH07-37456, 3-chloro-7-nitroindole was reduced with sodium hydrosulfite in the presence of 1N sodium hydroxide, to yield 7-amino-3-chloroindole.

(Yield: 77%, purity: 86%)

[0041] 7-amino-3-chloroindole was obtained in the same way using herein 0.25N sodium hydroxide.

(Yield: 42%, purity: 98.7%)

[0042]

Example 2

Synthesis of N-(3-chloro-7-indolyl)-1,4-benzenedisulfonamide

[0043]

[Formula 16]

[0044]

To a mixture of 2.18 g of 7-amino-3-chloroindole hydrochloride and tetrahydrofuran (36 ml) were added, under ice cooling, pyridine

(2.6 ml) and 2.80g of 4-chlorosulfonyl benzenesulfonamide, in this order, then the resulting solution was stirred for 1.5 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, then to the residue were added, for liquid separation, ethyl acetate (350 ml) and 0.5N hydrochloric acid (300 ml); the organic layer was washed twice with saturated brine (200 ml), a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (250 ml), saturated brine (200 ml), in this order, then the organic layer was desiccated with anhydrous magnesium sulfate, after which it was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (350 ml); to this solution were added 2 g of activated carbon, then the solution was discolored for 30 minutes in an oil bath at 80 °C. After filtering off the activated carbon, the solution was concentrated under reduced pressure to yield 4.09 g of the target compound.

(Yield: 98.7%)

[0045] Example 3

Synthesis of N-(3-chloro-7-indolyl)-1,4-benzenedisulfonamide

To a mixture of 590 mg of 3-chloro-7-nitroindole and 2-propanol (10 ml) were added, in a nitrogen atmosphere, 503 mg of iron powder, and a solution of water (2 ml) and 32 mg of ammonium chloride, then the mixture was heated for 2 hours under stirring in an oil bath at 60 °C. The reaction solution was ice-cooled, and was filtered through celite lined with 590 mg of activated carbon, into a receiver filled with 1N hydrochloric acid (3 ml), followed by washing of the residue with ethyl acetate (15 ml). The resulting filtrate was ice-cooled, then thereto were added pyridine (0.97 ml), and a solution of

ethyl acetate (5 ml) and 767 mg of 4-chlorosulfonyl benzenesulfonamide, in this order, followed by stirring for 3 hours. The reaction solution was washed twice with 1N hydrochloric acid (10 ml), twice with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (10 ml), and once with saturated brine (10 ml), in this order, then the solution was discolored with activated carbon, was desiccated with anhydrous magnesium sulfate, then the solvent was distilled off to yield 1.0 g of a white target compound.

(Yield: 86.3%)

[0046]

Example 4

Synthesis of N-(3-chloro-7-indolyl)-1,4-benzenedisulfonamide

To a mixture of 100 g of 3-chloro-7-nitroindole and 2-propanol (1.2 L) were added, in a nitrogen atmosphere, a solution of water (300 ml) and 5.44 g of ammonium chloride; after heating in a water bath at 60°C, 28.4 g of iron powder were added three times at 40 minute intervals, each time washed into the solution with 2-propanol (100 ml). After heating and stirring for 1 hour, the reaction solution was ice-cooled, and was filtered through celite lined with 50 g of activated carbon, into a receiver filled with 1N hydrochloric acid (510 ml), followed by washing with 2-propanol (100 ml) and ethyl acetate (1L). The resulting filtrate was ice-cooled, then thereto were added pyridine (165 ml) and a solution of ethyl acetate (700 ml) and 143.1 g of 4-chlorosulfonyl benzenesulfonamide, followed by stirring for 19 hours. The reaction solution was washed twice with 1N hydrochloric acid (1.5 L), with water (200 ml), with a saturated aqueous solution of

sodium hydrogencarbonate (1.5 L), and with saturated brine (200 ml), in this order; thereafter, the solution was discolored with 30 g of activated carbon and desiccated with 100 g of anhydrous magnesium sulfate, followed by filtration and washing with ethyl acetate (500 ml).

5 The solvent was partially distilled off down to about 1L; to the solution was then added toluene (2L), followed by heating and stirring at 60°C for 1 hour, after which the ethyl acetate was distilled off; the precipitated crystals were filtered, were washed with toluene and hexane, and were vacuum dried, to yield 184.1 g of a white target compound.

(Yield: 93.8%, purity: 99.2%)

The above crystals were dissolved through heating in acetone (1.1L); to the solution was slowly added water (1.1L), then the solution was stirred overnight at room temperature; the precipitated crystals were filtered, were washed with a (1:2) mixture (700 ml) of acetone /water, and were vacuum-dried to yield 157.0 g of the white target compound.

(Recrystallization yield: 85%, purity: 99.8%)

ⁱ Since claim 2 is an independent claim, should be expressed as “wherein X is a halogen atom and R is an optionally substituted aromatic ring or an optionally substituted heterocyclic ring”?